



PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL NA DOENÇA DE GAUCHER TIPO I

MARIA CLÁUDIA GELONEZE CANGUSSÚ

RESUMO

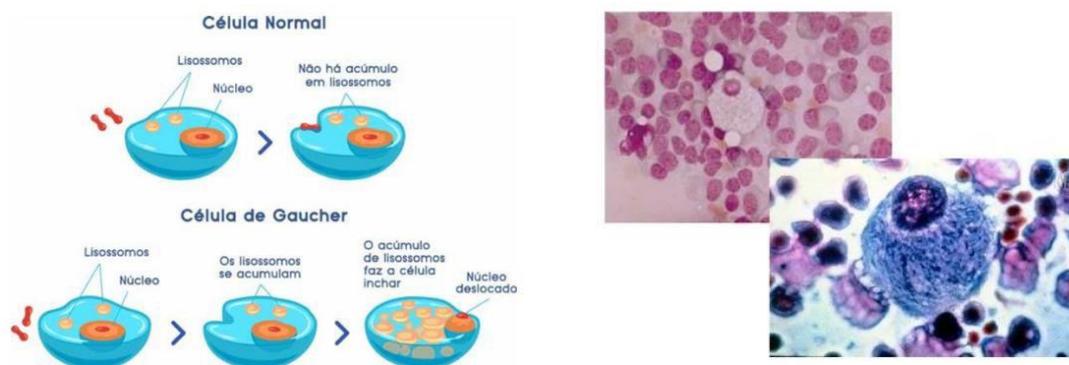
A doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossômicas de depósito, de origem genética localizada na região q21 do cromossomo 1 (1q21), com padrão de herança autossômico recessivo, produzida por deficiência da enzima glicocerebrosidase ácida (GBA) que leva ao acúmulo de glicosilceramida nas células do sistema retículo-endotelial. Clinicamente heterogênea e classificada em três subtipos, seu prognóstico pode variar de benigno a extremamente grave, de acordo com o subtipo de apresentação. O tipo 1 (90% dos casos) é a forma crônica e não-neurológica associada a organomegalia (baço, fígado), anomalias ósseas (dor, osteonecrose, fraturas patológicas) e citopenia. O tipo 2 é a forma neurológica aguda, caracterizada por um início precoce de disfunção do tronco cerebral, de rápida progressão, e organomegalia associada e que poderá ter um desfecho fatal antes dos 2 anos. O tipo 3, a forma neurológica subaguda, afeta crianças e adolescentes e caracteriza-se por encefalopatia progressiva (apraxia oculomotora, epilepsia e ataxia), associada a manifestações sistêmicas presentes no tipo 1. Se diagnosticada tardiamente e/ou não tratada, os pacientes apresentam risco de desenvolver danos significativos e complicações capazes de levar à morte. Em contraste com outras doenças genéticas, para a DG tipo 1 existe tratamento altamente efetivo, por meio da terapia de reposição enzimática (TRE) com imiglucerase. A imiglucerase é a forma modificada por técnica de DNA recombinante da glicocerebrosidase, e sua reposição tem mudado significativamente a evolução da DG tipo 1, sendo que a maioria dos pacientes tratados apresenta reversão dos sintomas ou bloqueio da doença.

Palavras-chave: Achados laboratoriais; Doença de Gaucher tipo I; Perfil clínico.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Gaucher (DG) é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossômicas de depósito, de origem genética localizada na região q21 do cromossomo 1 (1q21), com padrão de herança autossômico recessivo, produzida por deficiência da enzima glicocerebrosidase ácida (GBA) que leva ao acúmulo de glicosilceramida nas células do sistema retículo-endotelial. Clinicamente heterogênea e classificada em três subtipos, seu prognóstico pode variar de benigno a extremamente grave, de acordo com o subtipo de apresentação. O tipo 1 (90% dos casos) é a forma crônica e não-neurológica associada a organomegalia (baço, fígado), anomalias ósseas (dor, osteonecrose, fraturas patológicas) e

citopenia. O tipo 2 é a forma neurológica aguda, caracterizada por um início precoce de disfunção do tronco cerebral, de rápida progressão, e organomegalia associada e que poderá ter um desfecho fatal antes dos 2 anos. O tipo 3, a forma neurológica subaguda, afeta crianças e adolescentes e caracteriza-se por encefalopatia progressiva (apraxia oculomotora, epilepsia e ataxia), associada a manifestações sistêmicas presentes no tipo 1. Se diagnosticada tardiamente e/ou não tratada, os pacientes apresentam risco de desenvolver danos significativos e complicações capazes de levar à morte. Em contraste com outras doenças genéticas, para a DG tipo 1 existe tratamento altamente efetivo, por meio da terapia de reposição enzimática (TRE) com imiglucerase. A imiglucerase é a forma modificada por técnica de DNA recombinante da glicocerebrosidase, e sua reposição tem mudado significativamente a evolução da DG tipo 1, sendo que a maioria dos pacientes tratados apresenta reversão dos sintomas ou bloqueio da doença. O presente trabalho tem por objetivo analisar o perfil clínico e achados laboratoriais na Doença de Gaucher Tipo I.



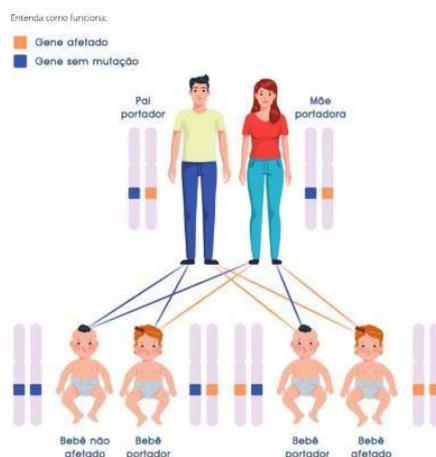
2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados foram obtidos através de análise sistemática de artigos científicos publicados ao longo dos anos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A suspeita de DG é clínica e o método definitivo de diagnóstico é a dosagem enzimática da atividade da beta-glicosidase ácida a qual está reduzida nesse tipo de patologia.

Na dosagem da enzima GBA tem sido observada mais de 150 mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA), no cromossomo 1 (1q2.1), porém existem hoje sete alterações nucleotídicas que respondem pela maioria dos casos. Embora não exista uma perfeita correlação entre o genótipo (tipo de mutação) e o fenótipo, pelo menos é possível distinguir a forma não neuropática da neuropática. A L444P em estado homozigoto (o paciente recebeu a mesma mutação ou alelo do pai e da mãe) está mais associada a sintomas neurológicos precoces, podendo observar-se nos tipos II e III. O alelo N370S está associado com doença não neuropática. É importante realizar a pesquisa das mutações nos pacientes, pais e irmãos, para conhecermos melhor a DG no nosso meio, fazer previsões de tratamento e realizar um aconselhamento genético mais seguro.



Além do perfil genético é importante salientar a investigação da anemia e plaquetopenia, enzimas hepáticas (AST, ALT, GGT) que devido ao comprometimento do órgão vão estar aumentados, a determinação da atividade da quitotriosidase que pode ser encontrada de 100 a 1000 vezes superior ao valor normal também é de extrema importância.

Para melhor diagnóstico a investigação de macrófagos com inclusões citoplasmáticas tipo “papel amassado” através do Mielograma é um achado que auxilia na determinação da DG.

4 CONCLUSÃO

A doença de Gaucher é um erro inato do metabolismo do grupo das doenças lisossômicas de depósito. É doença rara, autossômica recessiva, caracterizada por mutação no gene da glucocerebrosidase1, localizado no cromossomo 1q21, que leva à deficiência de betaglicosidase. Tal alteração gera acúmulo de grandes quantidades de glicocerebrosídeos nos lisossomos dos macrófagos. Este depósito inadequado compromete baço, fígado, medula óssea, sistema nervoso central, pulmão e gânglios linfáticos. Há 03 tipos clínicos da doença: o tipo I (não-neuropática) é o mais comum e representa 95% dos casos; as manifestações podem ocorrer desde a infância até na vida adulta; entre os sinais e sintomas temos hepatoesplenomegalia, infiltração óssea, alterações hematológicas decorrentes do sequestro esplênico e da infiltração medular por células de Gaucher. Apesar da doença de Gaucher ser a mais frequente das doenças lisossômicas de depósito, é entidade rara e pouco lembrada nos diagnósticos diferenciais de hepatoesplenomegalia e pancitopenia. Os seus subtipos diferem conforme o comprometimento neurológico. Esta paciente apresenta o tipo 1. A suspeição clínica é de grande valia pois o diagnóstico tardio atrasa o tratamento e gera prejuízo funcional e impacto negativo sobre qualidade de vida. As manifestações clínicas ou fenotípicas da DG vão depender do grau de deficiência da beta-glicosidase ácida e do acúmulo dos glicolipídios, que são variáveis.

REFERÊNCIAS

Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. The metabolism of glucocerebrosides. I. Purification and properties of a glucocerebrosidase-cleaving enzyme from spleen tissue. *J Biol Chem* 1965;240:39-43.

Martins AM. Inborn errors of metabolism: a clinical overview. *São Paulo Med J* 1999;117:251-65

Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutation and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). *Hum Mutat* 2008;29:567-83.

Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Childs B, Kinzler KW *et al* The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw- Hill; 2001.

Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G *et al* Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144:112-20.